

脱細胞化組織を基盤としたトランスレーショナルリサーチと臨床試験の最近の進歩

早稲田大学大学院先進理工学研究科共同先端生命医科学専攻／生命理工学専攻、
早稲田大学創造理工学部総合機械工学科、早稲田大学医療レギュラトリーサイエンス研究所

岩崎 清隆

Kiyotaka IWASAKI



1. はじめに

生体組織から過度な免疫反応の原因となる細胞成分を除去した脱細胞化組織は、部位特有の高次構造を有しているため、優れた生体適合性と力学的特性が期待できる。さらに、生体内で細胞が浸潤して自己組織に置き換わるリモデリングも期待できる。脱細胞化組織は、1992年にヒト真皮由来の製品が米国食品医薬品局(FDA)で承認されて以来、米国ではヒト、ブタ、ウシ由来の小腸粘膜下組織、真皮、心膜由来など20品目以上が承認され¹⁾、本邦でもブタ小腸粘膜下組織由来の1品目が承認されている。しかし、従来の脱細胞化処理と滅菌は組織損傷を伴うため、製品はいずれも厚さ1 mm以下の薄い組織に限られ、用途も創傷被覆などに限定されている。

このような適用限界を克服し、新たな治療を切り拓くべく、多分野で多様な研究が行われている。2024年12月には、ヒト血管細胞と生分解性高分子から作製し、最終工程で脱細胞化処理した「脱細胞化組織工学的血管(acellular tissue engineered vessel)」が、四肢動脈外傷の緊急再血行再建に用いられ、米国FDAの承認を得た²⁾。また、脱細胞化ホモグラフトは、肺動脈弁と大動脈弁について欧州で多施設前向き試験とレジストリが行われ、従来の凍結保存ホモグラフトと比較して良好な中期成績と免疫学的優位性が示唆されている^{3), 4)}。また、心筋梗塞後の左心室機能不全に対し、ブタ由来脱細胞化心臓細胞外マトリックスを原料とした注入型ハイドロゲルのFirst-in-Human試験が実施された⁵⁾。本邦では、運動器分野の膝前十韌帯損傷に対し、

患者自身の腱を採取する必要がなく、必要な太さの腱で治療でき、体内で自己細胞が浸潤し自己組織が形成され、自己組織に置き換わるウシ由来脱細胞化腱を用いた治験が開始されている^{6), 7)}。

本稿では、脱細胞化組織を用いたこれらのトランスレーショナルリサーチと臨床試験の状況、そして規制の動向について紹介する。

2. 四肢血管外傷に対する脱細胞化組織工学的血管のFDA承認

2024年12月、米国FDAは外傷性四肢動脈損傷に対する血行再建用として、世界で初めて脱細胞化組織工学的血管(SymvessTM, Humacyte Global社)を承認した²⁾。この製品は、「在庫可能(off-the-shelf)」な血管移植片であり、自家静脈が採取できない症例にも迅速に使用できる点が画期的である。従来、人工血管は大口径(6 mm以上)では有効であるものの、小口径では早期閉塞が大きな課題であった。

SymvessTMは、ヒト大動脈由来の血管平滑筋細胞を生体吸収性スキャフォールド上で長期培養して血管様の細胞外マトリックスを作製し、細胞成分を除去した脱細胞化組織である。内径6 mm、長さ42 cmの導管として供給され、免疫抑制を必要とせず、移植後は宿主細胞が浸潤して自己血管へとリモデリングされる。冷蔵(2~8 °C)で最大18か月保存可能である⁸⁾。

臨床試験は、救急外傷において無作為化比較試験が困難であるため、民間の患者を対象とした前向き単群(V005)と戦地での外傷患者を対象とした後ろ向き(V017)の2試験で安全性・有効性が検証された。自家静脈が利用できず感染リスクの高い患者を対象とし、主要評価項目は30日一次開存率、副次評価項目は二次開存率、四肢温存率(断脚率)、導管感染率、生存率であった。67例の解析では、30日

■著者連絡先

早稲田大学先端生命医科学センター TWIns
(〒162-8480 東京都新宿区若松町2-2)
E-mail. iwasaki@waseda.jp

一次開存率87.1%，二次開存率91.5%，断脚率4.5%，導管感染率0.9%，死亡率3.5%であり、機能不全の主因は血栓で、機械的破綻や免疫拒絶のシグナルは認められなかった。超音波による評価で、中期の拡張・狭窄傾向は限定的であることが報告されている。無作為化比較試験が困難であることを踏まえ、この臨床試験では、2002～2023年の系統的レビュー・メタ解析から、急性四肢血管外傷に対する合成纖維製の人工血管の30日成績を抽出（二次開存率78.9%・断脚率24.3%・感染率8.4%・死亡率3.4%）して比較した。その結果、SynvessTMは二次開存率の優越、断脚・感染率の大幅な低減を示し、一次開存率と死亡率は概ね同等の臨床成績を示した。

脱細胞化組織工学的血管は、小口径血管再建において迅速供給と低感染性を臨床的に示した初の事例であり、自己静脈が使えず、合成纖維による人工血管では感染リスクが高い症例において、四肢温存のための新たな治療手段を提供するものである。今後は長期の耐久性の評価が求められる。

3. 脱細胞化同種心臓弁の進歩

脱細胞化同種心臓弁は、細胞成分を極力除去して免疫反応を低減しつつ基質構造を保持し、生体内での再細胞化と組織再構築を期待するものである。本稿で紹介する脱細胞化同種心臓弁は、主としてCorlife社の脱細胞化処理が施されている。具体的には、0.5%デオキシコール酸ナトリウムと0.5%ドデシル硫酸ナトリウムの2種類の界面活性剤を用いて、振盪条件で室温で36時間処理した後に、生理食塩水で洗浄し、冷蔵で保管される⁹⁾。

ESPOIR試験とレジストリが臨床評価を牽引し、5年の前向き多施設コホート研究で再手術・再介入回避率97%以上を示し、圧較差・逆流ともに良好な血行動態を示している³⁾。15年追跡を含むレジストリ解析でも同様の傾向で、年齢・病型・既往手術でマッチさせた比較では、10年時の弁摘出回避が脱細胞化同種肺動脈弁で優位（概ね95%前後）となり、従来の凍結保存同種肺動脈弁やウシ頸静脈導管（ContegraTM、Medtronic社）と比較して耐久性と機能保持で上回る成績を示している^{3), 10)}。また、感染性心内膜炎の年間発生率は極めて低く（前向き5年で約0.15% / 患者年、レジストリで約0.3% / 患者年）³⁾、同年代・同病型の径カテーテル肺動脈弁（MelodyTM、Medtronic社）と比較して有意に低リスクと報告されている¹¹⁾。

脱細胞化同種大動脈弁に関しては、ARISE（Aortic Valve Replacement Using Individualised Regenerative Allografts: Bridging the Therapeutic Gap）試験で若年成人を中心に前

向き評価され、初期成績で良好な血行動態と低い合併症率が示されている。公開されている5年データでも、生存率や再介入回避率の高さが継続して示唆されており⁴⁾、生体内組織リモデリングの臨床妥当性が段階的に積み上がっていっている¹²⁾。

課題としては、ドナー依存の供給制約、組織品質ばらつき、終末滅菌を前提としないため、清潔操作での無菌製造、低温保存流通の品質保証が挙げられる。ESPOIR/ARISE試験とレジストリで示された良好な中期成績を基盤に、厳密な品質基準の確立と長期臨床評価により、脱細胞化同種心臓弁は、長期に再介入を減らし得る若年世代の選択肢となることが期待される。さらに、同種組織の供給制約の限界を補うため、動物由来脱細胞化心臓弁の研究開発の今後の進展が期待される。

4. 心筋梗塞後の左心室機能不全に対する脱細胞化心臓細胞外マトリックスを原料とした注入型ハイドロゲルによるFirst-in-Human試験

心筋梗塞後の左心室機能不全に対し、幹細胞移植や遺伝子治療を中心に数多く試みられているが、細胞外マトリックスを基盤としたバイオマテリアル戦略もある。組織は細胞のみならず、細胞外マトリックスによってその機能を維持しており、梗塞後には炎症や線維化によって本来の細胞外マトリックスが失われ、修復が阻害される。この異常環境を再構築するために開発されたのが、ブタ心筋由来脱細胞化細胞外マトリックスを原料とした注入型ハイドロゲル（VentiGel、Ventrifex社）である。VentiGelは凍結乾燥粉末として供給され、滅菌水で再溶解後に経心内膜カテーテルを介して心筋内に注入され、局所でゲル化して多孔質・線維状の足場を形成し、細胞浸潤や血管新生を促す⁵⁾。

2019年に報告されたFirst-in-Human試験（n = 15）では⁵⁾、発症60日～3年の心筋後続後患者に対して最大18回（総量5.4 ml）の経皮的心内膜注射を実施した結果、重篤な材質関連有害事象はなく、安全性と実現可能性が示された。6分間歩行距離やNYHA（New York Heart Association）機能分類、QOL（quality of life）スコアに改善傾向がみられ、発症から12か月以上経過した患者群で左室容量や心筋量に良好な変化が示された。

2025年10月時点で大規模無作為化試験は報告されていないが、心筋梗塞後心不全に対する新しい治療オプションとして、脱細胞化心筋組織を利用した粉末細胞外マトリックスのハイドロゲル応用の先駆的事例である。

5. 膝前十字靭帯再建に用いる脱細胞化腱の本邦でのFirst-in-Human試験を含む治験

筆者は、生体組織の部位特有の優れた高次構造と安定供給性に着目し、ウシ腱組織から免疫反応を引き起こす細胞成分を除去する脱細胞化処理技術と、組織劣化による強度低下を防ぐ滅菌技術の2つの独自技術を開発し、体内で患者の細胞が浸潤して組織が創られ、患者の組織へと置き換わる新価値を生む脱細胞化組織を開発している。創業した大学発ベンチャーCoreTissue BioEngineeringを通じ、2014年12月より世界初の治験を開始している⁷⁾。

膝前十字靭帯損傷の治療においては適切な医療機器が存在せず、患者にはやむを得ず健常な他の腱を切除して再建に用いるという侵襲性の高い治療を強いている。筆者らは、医薬品医療機器総合機構の信頼性基準に則ったヒツジを用いた膝前十字靭帯再建試験により、脱細胞化組織に体内で自己細胞が浸潤して組織が形成され自己組織へ置き換わり、さらに、自家腱による再建より速やかに治癒する画期的知見を得ている⁶⁾。開発した脱細胞化腱により、患者の健常組織を犠牲にすることなく、患者の組織になり、必要な太さのある組織で治療できるため再断裂リスクの低減も期待できる。2025年10月現在、膝前十字靭帯損傷に対する再建治療として、First-in-Human試験を東京女子医科大学整形外科で実施し、安全性評価コホートの組み込みを終了したところであり、患者の状態は良好である。今後は全国6施設で、自家腱を対象群とした無作為化比較試験を実施する予定である。本技術は、治療法のない高齢者に多い、肩腱板広範囲断裂や、肘靭帯損傷に用いるトミージョン手術などにも応用が期待され、運動器疾患治療を革新する可能性を秘めている。

6. 規制の動向

細胞外マトリックスの脱細胞化プロセスの評価に関しては、米国試験材料協会(ASTM International)のASTM F3354-19で特性評価指標が整理されている¹³⁾。本邦では、脱細胞化組織を利用した医療機器の迅速な承認審査と企業の効率的開発促進への活用を目的として、厚生労働省の次世代医療機器評価指標作成事業(令和4~5年度)で、「脱細胞化組織利用機器の品質及び安全性に関する評価指標」が策定され¹⁴⁾、筆者もタスクフォース委員として作成に携わった。本指標は厚生労働省医療機器審査管理課長通知として発出されており、脱細胞化組織を利用した医療機器開発の指針として活用が期待される。

7. おわりに

脱細胞化組織を基盤とした新医療技術のトランスレーションリサーチと臨床試験の最近の進展を概説した。未來の医療をより良くするために、様々なアプローチで挑戦されている。体内で自己細胞が浸潤し、脱細胞化組織の分解と自己組織の形成を経て自己組織へ置き換わる脱細胞化組織を基盤とした医療技術は、臨床治療を大きく変革する潜在力を有している。今後は、各技術に応じた品質の評価の確立、そして非臨床試験と臨床試験を適切に組み合わせて、安全性と有効性をいかに示すかが極めて重要である。

利益相反の開示

筆者は、早稲田大学発ベンチャーであるCoreTissue BioEngineering株式会社の創業者であり、同社の株式を保有している。

文 献

- 1) 岩崎清隆：体内で組織再構築し自己組織化する新しい価値を生む膝前十字靭帯再建治療機器。医用工学ハンドブック。佐久間一郎、秋吉一成、津本浩平編。NTS、東京、417-24, 2022
- 2) FDA: FDA Approves First Acellular Tissue Engineered Vessel to Treat Vascular Trauma in Extremities. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-acellular-tissue-engineered-vessel-treat-vascular-trauma-extremities?utm_source=chatgpt.com accessed 17 August 2025
- 3) Bobylev D, Horke A, Boethig D, et al: 5-Year results from the prospective European multi-centre study on decellularized homografts for pulmonary valve replacement ESPOIR Trial and ESPOIR Registry data. Eur J Cardiothorac Surg **62**: ezac219, 2022
- 4) Horke A, Tudorache I, Laufer G, et al: Five-year results from a prospective, single-arm European trial on decellularized allografts for aortic valve replacement-the ARISE Study and ARISE Registry Data. Eur J Cardiothorac Surg **65**: ezae121, 2024
- 5) Traverse JH, Henry TD, Dib N, et al: First-in-Man Study of a Cardiac Extracellular Matrix Hydrogel in Early and Late Myocardial Infarction Patients. JACC Basic Transl Sci **4**: 659-69, 2019
- 6) 岩崎清隆：脱細胞化組織による生体内自己組織構築、バイオマテリアル。生体材料 **42**: 310-5, 2024
- 7) 早稲田大学：脱細胞化技術を用いた膝前十字靭帯再建用の組織再生型靭帯治験開始。 <https://www.waseda.jp/inst/research/news/78902> Accessed 18 August 2025
- 8) Moore EE, Curi M, Namias N, et al; CLN-PRO-V005 Investigators and the CLN-PRO-V017 Investigators: Bioengineered Human Arteries for the Repair of Vascular Injuries. JAMA Surg **160**: 181-9, 2025
- 9) Oripov F, Ramm R, Falk C, et al: Serial assessment of early antibody binding to decellularized valved allografts. Front Cardiovasc Med **9**: 895943, 2022

- 10) Boethig D, Horke A, Hazekamp M, et al: A European study on decellularized homografts for pulmonary valve replacement: initial results from the prospective ESPOIR Trial and ESPOIR Registry data. *Eur J Cardiothorac Surg* **56**: 503-9, 2019
- 11) Nordmeyer J, Ewert P, Gewillig M, et al: Acute and midterm outcomes of the post-approval MELODY Registry: a multicentre registry of transcatheter pulmonary valve implantation. *Eur Heart J* **40**: 2255-64, 2019
- 12) Sarikouch S, Theodoridis K, Hilfiker A, et al: Early Insight Into In Vivo Recellularization of Cell-Free Allogenic Heart Valves. *Ann Thorac Surg* **108**: 581-9, 2019
- 13) ASTM International: ASTM F3354-19, Standard Guide for Evaluating Extracellular Matrix Decellularization Processes. West Conshohocken (PA), 2019
- 14) 脱細胞化組織利用機器の品質及び安全性に関する評価指標 (厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長通知 令和6年11月29日). https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc8820&dataType=1&pageNo=1 Accessed 10 August 2025